

so neben 1.1 g höhersiedendem Rückstand 9.5 g wasser-klare, schwere Flüssigkeit, welche ein spezif. Gew.  $D^{20}$ : 2.35 aufweist. Nach Abkühlen in Kältegemisch erstarrt sie bei Animpfen mit 1.2.3-Tribrom-propan und schmilzt dann übereinstimmend mit dem aus Allylbromid durch Addieren von Brom dargestellten Tribrom-propan bei 14–15°. Die Verbindung erwies sich somit als 1.2.3-Tribrom-propan.

4.530, 4.900 mg Sbst.: 2.195, 2.375 mg  $CO_2$ , 0.880, 0.925 mg  $H_2O$ . — 0.1100 g Sbst.: 0.2210 g AgBr.

$C_3H_5Br_3$  (280.82). Ber. C 12.82, H 1.80, Br 85.38. Gef. C 13.22, 13.22, H 2.17, 2.11, Br 85.50.

Der Destillationsrückstand, aus welchem das Tribrom-propan abdestilliert wurde, wiegt 20.35 g und stellt eine kaum bewegliche, helle Masse dar. Dieser wurden nach Auflösen in Benzol durch verd. Natronlauge 4.5 g Benzolsulfo-methylamin entzogen, das bei dem Rektifizieren unter 0.3 mm Druck scharf bei 151° sott.

Verhalten von Allylalkohol gegen Benzolsulfo-bromyl-methylamin: Man trägt 21 g des Bromylamins in 16 ccm Allylalkohol in Portionen ein und hält die Temperatur bei 40–60°. Die Reaktionswärme leitet man durch zeitweises Kühlen mit Wasser ab. Nachdem die Reaktion auf Jodkalium-Stärke-Papier verschwunden ist, wird aus dem farblosen Reaktionsgemisch der überschüssige Allylalkohol abdestilliert. Aus dem rückständigen Öl (25.8 g) läßt sich unter einem Druck von 2 mm zwischen 90° und 105° eine dicke Flüssigkeit abdestillieren, die bei einer Rektifikation unter 10 mm Druck scharf bei 118° siedet. Die Menge beträgt 6.1 g. Trotz dem scharfen Siedepunkt ist sie nicht einheitlich. Sie stellt vermutlich den mit wenig Dibrom-propylalkohol verunreinigten Bis-[ $\beta$ -brom-allyl]-äther dar.  $D^{22} = 1.774$ . Die Analysenzahlen weisen auf ein Gemisch von mehreren Verbindungen hin: C 24.35, H 3.96, Br 61.2.

### 345. S. Danilow, E. Venus-Danilowa und P. Schantarowitsch: Isomerisation der Oxy-aldehyde, III.: Umwandlung von Traubenzucker in Ketose (Fructose)<sup>1)</sup>.

[Aus d. Chem. Laborat. d. Staatsuniversität zu Leningrad.]

(Eingegangen am 25. Juli 1930.)

Gegenseitige Umwandlungen von Monosen sowie von Glycerinaldehyd und Dioxy-aceton sind in wäßrigen Lösungen bei Anwesenheit von Alkalien beobachtet<sup>2)</sup>. Obleich sich die dimere Form des Glycerinaldehyds schon beim Erhitzen in Pyridin teilweise in Dioxy-aceton<sup>3)</sup> verwandelt, bleibt bei analogen Bedingungen der Milchsäurealdehyd, wie es dieselben Autoren<sup>4)</sup> zeigten, ferner auch nach den Angaben von S. Danilow<sup>5)</sup> der Diphenylglykolaldehyd ohne Veränderung. Ost<sup>6)</sup> gelang es, *d*-Glucose in sauren

<sup>1)</sup> Vortrag vor der Russ. phys.-chem. Ges. am 6. Februar 1930. Siehe Journ. Russ. phys.-chem. Ges. **62**, 494 [1930].

<sup>2)</sup> Wohl u. Neuberg, B. **33**, 3099 [1900]; Ewans u. Hass, Journ. Amer. chem. Soc. **48**, 2703 [1926].

<sup>3)</sup> O. Fischer, C. Taube u. D. Baer, B. **60**, 479 [1927]. <sup>4)</sup> l. c.

<sup>5)</sup> Journ. Russ. phys.-chem. Ges. **59**, 1122 [1927]; B. **60**, 2401 [1927].

<sup>6)</sup> Ost, Ztschr. angew. Chem. **18**, 1170 [1905].

Medien teilweise zur *d*-Fructose zu isomerisieren, indem er *d*-Glucose bei Zimmer-Temperatur 4 Monate mit 50-proz. Schwefelsäure behandelte. Ferner ist auch die Umwandlung von Monoxy-aldehyden zu Monoxy-ketonen festgestellt. Es ist bekannt<sup>7)</sup>, daß bei der Zersetzung von Milchsäure- und Mandelsäurealdehyd-acetalen nicht die entsprechenden Oxy-aldehyde, sondern die isomeren Oxy-ketone entstehen.

Bestimmtere Resultate der Isomerisation von Oxy-aldehyd-Gruppierungen zu Ketonen sind von S. Danilow und E. Venus-Danilowa für Diphenylglykol-<sup>8)</sup> und Dicyclohexylglykol-aldehyde<sup>9)</sup> festgestellt worden. Diese Oxy-aldehyde verwandeln sich beim Erhitzen mit einer geringen Menge von Mineralsäuren quantitativ in die entsprechenden Oxy-ketone. Hierbei entsteht unter Wanderung der Radikale eine Veränderung des Kohlenstoff-skeletts:



In dieser Mitteilung wird zunächst die Isomerisation der Glucose in organischen Basen beschrieben; die Umwandlungen von Monosen in sauren und alkalischen Lösungen sollen später behandelt werden. Uns gelang es, beim Erhitzen von Glucose in organischen Basen, besonders in Pyridin und Chinolin, bedeutende Ergebnisse zu erzielen. Es entstehen dabei neutrale Reaktionsprodukte, die nur aus Glucose und Fructose ohne Beimischung von Mannose bestehen, während bei Lobry de Bruyn und van Ekenstein<sup>10)</sup> bei der Einwirkung von Mineralalkalien auf Glucose ein buntes Gemisch von Monosen und organischen Säuren entstand.

Bei Anwendung von Wasser-Pyridin und wäßrig-alkoholischen Chinolin-Lösungen verläuft nach unseren Beobachtungen die Isomerisation der Glucose nicht so glatt wie in wasser-freien organischen Basen. Es entstehen hierbei 1–2% organische Säuren, und es gelang, eine Beimischung von Mannose zu konstatieren. Die folgenden Versuche zeigen, daß die gewöhnliche Glucose beim Erhitzen mit Pyridin, oder noch besser mit Chinolin, sich zur Fructose isomerisiert. Aus den Reaktionsprodukten gelang es, die entstandene Fructose entweder durch mehrmaliges Umkrystallisieren oder als Calciumfructosat zu erhalten. Beim Erhitzen mit Pyridin verwandelt sich die Fructose unter denselben Bedingungen teilweise zur Glucose. Jedoch sind diese Versuche noch nicht beendet. Außer als Calciumfructosat wurde die Fructose in den krystallinischen und Sirup-Fractionen durch ihre starke Linksdrehung, nach den Reaktionen von Sieben und Seliwanow, durch Titrieren nach der Methode von Willstätter und Schudel sowie auch als Methyl-phenyl-osazon, Fructose-cyanhydrin und den Schmelzpunkt festgestellt.

Vergleicht man die Isomerisationen von Monosen in sauren und alkalischen Lösungen, so erkennt man, daß die Oxy-aldehyd-Gruppierungen bei Anwesenheit von Säuren stabiler sind als in alkalischen Lösungen, die leicht Umwandlungen von Monosen in verschiedenen Richtungen hervorrufen.

<sup>7)</sup> Nef, A. **335**, 247 [1904]; Ewans u. Parkinson, Journ. Amer. chem. Soc. **35**, 1170 [1913].

<sup>8)</sup> S. Danilow, Vortrag vor der Russ. phys.-chem. Ges. am 3. März 1927; Journ. Russ. phys.-chem. Ges. **59**, 1105 [1927]; B. **60**, 2390 [1927].

<sup>9)</sup> S. Danilow u. E. Venus-Danilowa, B. **62**, 2653 [1929]; Journ. Russ. phys.-chem. Ges. **61**, 1661 [1929].

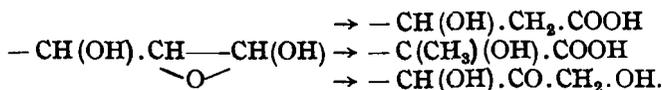
<sup>10)</sup> Rec. Trav. chim. Pays-Bas **14**, 203 [1895], **15**, 92 [1896], und folgende.

Während die Monoxy-aldehyde schon bei geringen Konzentrationen von Mineralsäuren sich leicht zu Monoxy-ketonen isomerisieren, wandelt sich nach den Angaben von Ost und unseren Versuchen die Glucose in Gegenwart von Säuren nur sehr träge um. Ein solches Verhalten der Glucose kann wahrscheinlich durch ihre Ringstruktur mit einer verborgenen Aldehyd-Gruppe erklärt werden. Wahrscheinlich verändert sich eine Alkohol-Oxyd-Gruppierung leichter durch Alkalien als durch Säuren.

Wir vermuten, daß Aldosen mit freien Aldehyd- und Alkohol-Gruppen- (1.2) sich leicht zu Ketosen isomerisieren, falls es gelingt, die den Monosen eigenen Amylen- und Butylen-oxyd-Ringschlüsse zu erschweren.

Der Mechanismus der Umwandlung von Monosen zu Säuren hängt auch von der Struktur der Monosen ab. Schon längst sind verschiedene Säuren bei der Behandlung von Monosen durch Basen erhalten worden. Neben der Milchsäure sind auch Saccharinsäuren mit derselben Bruttoformel wie Hexosen gefunden worden. Beim Erhitzen mit wasser-freien organischen Basen entstehen, wie schon oben erwähnt wurde, keine Säuren.

Lobry de Bruyn und van Ekenstein<sup>11)</sup> erklären die gegenseitige Umwandlung der Monosen und ihre Isomerisation zu Saccharinsäuren durch Anwendung von Alkohol-Oxyd-Formeln:



Dieselben Schemata kann man auch für die nunmehr gebräuchlichen Strukturformeln der Monosen anwenden, falls man die Leichtigkeit der Sprengung des Ringes annimmt. Gleichartige Alkohol-Oxyd-Schemata erklären auch die Umwandlungen von Monoxy-aldehyden zu Oxy-ketonen und Säuren<sup>12)</sup>. Das Entstehen von Saccharinsäuren aus Monosen kann der Bildung von Dichlor-essigsäure<sup>13)</sup> aus Chloral, von Dicyclohexyl-essigsäure<sup>14)</sup> und Önanthensäure<sup>15)</sup> aus den entsprechenden Brom-aldehyden und endlich auch der Diphenyl-essigsäure aus Benzoin<sup>16)</sup> an die Seite gestellt werden<sup>17)</sup>.

### Beschreibung der Versuche.

Erhitzen in Pyridin.

Das Präparat der Glucose, das zu den Versuchen verwendet wurde, schmolz bei 146°, hatte die Ausgangsdrehung  $[\alpha]_D^{18} = +102^\circ$ , enthielt nicht weniger als 99.4% reiner Glucose, was nach der Methode von Willstätter und Schudel und nach der Reduktionsfähigkeit mittels Fehlingscher Lösung bestimmt wurde. Es wurden einige Versuche mit verschiedenen Konzentrationen des Zuckers durchgeführt.

<sup>11)</sup> Rec. Trav. chim. Pays-Bas 14, 56, 203 [1895].

<sup>12)</sup> S. Danilow, Journ. Russ. phys.-chem. Ges. 59, 1108 [1927]; B. 60, 2392 [1927].

<sup>13)</sup> Wallach, A. 178, 288; B. 10, 1525, 2120 [1877].

<sup>14)</sup> S. Danilow u. E. Venus-Danilowa, l. c.

<sup>15)</sup> Kirrman, Compt. rend. Acad. Sciences 184, 1463 [1927].

<sup>16)</sup> Lachmann, Journ. Amer. chem. Soc. 45, 1529 [1923]; vergl. S. Danilow, Journ. Russ. phys.-chem. Ges. 59, 1109 [1927].

<sup>17)</sup> vergl. auch die Bildung von Säuren aus halogenierten Ketonen, Al. Faworsky, Journ. Russ. phys.-chem. Ges. 46, 1097 [1914].

1. Die Glucose wurde mit der 8-fachen Gewichtsmenge Pyridin 4 Stdn. bis zum schwachen Sieden ( $115^{\circ}$ ) erhitzt. Die Lösung färbte sich gelb. Das Pyridin wurde im Vakuum entfernt, der feste Rückstand durch kurzes und schwaches Sieden in Wasser mit Tierkohle entfärbt, die Lösung im Vakuum eingedampft, wobei der Geruch des Pyridins ganz verschwand. Als Rückstand hinterblieb eine feste Substanz, schwach gelb gefärbt, mit der spezif. Anfangsdrehung  $[\alpha]_{\text{D}}^{18} = +28.2^{\circ}$  und der Reduktionsfähigkeit von 98.5%. Ausbeute 91%.

Die erhaltene Substanz wurde weiterhin auf zweierlei Weise bearbeitet: entweder durch dauerndes Umkrystallisieren und Extrahieren mit organischen Lösungsmitteln, oder, was schneller geht, durch Darstellung der Fructose über das Calciumfructosat.

Bei den ersten Versuchen wurden vier Extraktionen durchgeführt: 1) mit einem siedenden Gemisch von Äthylalkohol und Äther (3:7), 2) mit siedendem Methylalkohol, 3) mit einem siedenden Gemisch von Äthylalkohol und Methylalkohol (2:3) und endlich 4) mit siedendem Methylalkohol. Jeder Anteil wurde fraktioniert umkrystallisiert, wobei die Fructose in allen Extrakten und bei weiterem Umkrystallisieren als Hauptmasse in die Sirup-Fractionen übergeht. Die erhaltenen Sirupe besitzen eine genügende Linksdrehung, gegen  $[\alpha]_{\text{D}} = -40^{\circ}$  oder  $-50^{\circ}$ . Es gelang, aus diesen Sirupen teilweise krystallinische Fructose zu erhalten. Für eine jede Fraktion wurde der Schmelzpunkt des erhaltenen Produktes wie auch des Gemischs mit reiner Glucose und Fructose, das Drehungsvermögen der Lösungen, der Gehalt von Glucose und Fructose durch Titration nach Willstätter und Schudel und nach Sieben und auch durch die Reduktionsfähigkeit bestimmt.

Ohne die erhaltenen Zahlen anzugeben, sei bemerkt, daß das durch Erhitzen mit Pyridin erhaltene Produkt aus Monosen bestand und ein Osazon vom Schmp.  $205^{\circ}$ , das der Glucose, Fructose und Mannose entspricht, lieferte. Die niedrigschmelzenden Fractionen (Schmp.  $95-105^{\circ}$ ) und die Sirup-Anteile zeigten deutlich die Fructose-Reaktionen von Seliwanow und lieferten leicht ein Methyl-phenyl-osazon. Die Titration nach Willstätter und Schudel und das Behandeln nach Sieben zeigten in diesen Fractionen ein großes Vorherrschen von Ketose (Fructose).

Durch Umkrystallisieren gelang es, aus den Sirupen und den krystallinen Fractionen ziemlich reine Fructose in einer Ausbeute von nicht weniger als 30% d. Th. zu erhalten. Bis zu 50% Glucose wurden in reinem Zustande zurückgewonnen. Sie schmolz bei  $146^{\circ}$ , hatte die Drehung  $[\alpha]_{\text{D}}^{19} = +104^{\circ}$  gleich nach der Lösung, und fiel allmählich bis  $+52^{\circ}$ , was dem Gleichgewicht entspricht. Die Titration zeigte reine Glucose an. Umkrystallisieren und Extrahieren führen also nicht zur vollständigen Abtrennung und Ausscheidung der Fructose.

Viel reinere Präparate von Fructose entstehen bei der Herstellung der Fructose über das Calciumfructosat. Nach dieser Methode wurden Sirupe mit starker Linksdrehung bis  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -70^{\circ}$  erhalten.

2. Die Glucose wurde mit der 2-fachen Gewichtsmenge Pyridin auf  $115-120^{\circ}$  erhitzt. In diesem Falle wurden dieselben Ergebnisse wie auch bei Anwendung von Lösungen mit kleineren Konzentrationen von Glucose erzielt. Aus 65 g Glucose wurden 63 g Sirup mit der Reduktionsfähigkeit

von 86.3% und  $[\alpha]_D^{18} = +23.2^\circ$  gewonnen. Die Titration mit Hypojodit zeigte, daß die erhaltene Masse weniger als 20% Nicht-Glucose enthält. Der Sirup wurde abgekühlt, mit Kalk behandelt, das erhaltene Fructosat abfiltriert, mit gekühltem Wasser gewaschen und mit Kohlendioxyd zersetzt. Der hergestellte Sirup (Ausbeute 24%) besaß das Reduktionsvermögen 87.9% und eine Anfangsdrehung von  $[\alpha]_D^{18} = -69.2^\circ$ . Gegen 70% der Glucose (Reduktionsfähigkeit 97.8%,  $[\alpha]_D^{20} = +98.5^\circ$ ) wurden zurückerhalten. Nach dem Umkrystallisieren aus Äthylalkohol schmolz das Präparat der erhaltenen *d*-Glucose bei  $145^\circ$ .

In der Tabelle sind für diesen Versuch die Reaktionsfähigkeit, die spezif. Drehung und der Gehalt von Glucose nach Sieben und nach der Hypojodit-Methode für den Ausgangs- und den End-Sirup angegeben.

	Reduktions- fähigkeit	$[\alpha]_D^{18}$	Glucose nach Sieben	Glucose nach der Hypojodit- Methode
Ausgangs-Sirup .....	86.3%	+ 23.2°	73.3%	80.6%
End-Sirup .....	87.9%	- 69.2°	2.1%	—

Es ist zu bemerken, daß die erhaltenen Ausbeuten an Fructose nach diesen Versuchen wahrscheinlich geringer gefunden werden, als sie in Wirklichkeit sind, und zwar infolge der Fehler bei der Titration mit Hypojodit und der Schwierigkeit bei der Isolierung der Fructose. Die erhaltenen Ausbeuten (20–25%) an Fructose sind daher nicht als endgültig zu betrachten; ohne Zweifel wird es gelingen, sie künftig zu erhöhen.

3. 41 g *d*-Fructose (Kahlbaum) Schmp.  $105^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{18} = -93\%$ , wurden mit 150 g Pyridin 4 Std. auf  $115-120^\circ$  erhitzt. Es wurden 96% der Anfangsmenge der Fructose an Sirup mit der Reduktionsfähigkeit 81% und  $[\alpha]_D^{17} = -69.85^\circ$  erhalten. Als Fructosat wurden 83.3% Fructose zurückgewonnen. Die Titration mit Hypojodit ergab 18.7% Glucose. Es gelang jedoch nicht, die Glucose in krystallinischem Zustande zu erhalten, weil ihr Gehalt wahrscheinlich viel geringer als 18.7% war. Mannose wurde nicht konstatiert. Es sind noch weitere Versuche notwendig, um die Grenze der gegenseitigen Umwandlungen von Monosen in Pyridin festzustellen.

#### Erhitzen in Chinolin.

Ein Gemisch von 400 g Chinolin und 68 g Glucose (Schmp.  $146^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{18} = +102^\circ$ , Gehalt von Glucose nach der Hypojodit-Methode 98.7%) wurden 4 Std. auf  $125^\circ$  erhitzt. Nachdem die Lösung im Vakuum eingedampft und die Masse mit Tierkohle entfärbt war, wurde eine feste Substanz mit der spezif. Drehung  $[\alpha]_D^{18} = +1.58^\circ$  erhalten, die nach der Reaktion von Seliwanow eine bedeutende Menge von Fructose enthielt. Glucose nach der Hypojodit-Methode 52.8%, nach Sieben 49.9%. Der durch Zersetzung des Calciumfructosats erhaltene Sirup hatte das Reduktionsvermögen 92.3% und  $[\alpha]_D^{17} = -62.2^\circ$ . Die Ausbeute an Fructose betrug somit 42% der angewendeten Menge des Ausgangs-Sirups.

#### Prüfung auf Mannose.

Es gelang nicht, in den Versuchen, die in wasser-freiem Pyridin und Chinolin durchgeführt wurden, Mannose nachzuweisen. Die erhaltenen krystallinischen und Sirup-

Präparate lieferten kein der Mannose entsprechendes  $\alpha$ -Methylmannosid<sup>18)</sup> und Phenylhydrazon. Das in wasser-freien Basen erhaltene Produkt war neutral.

Beim Erhitzen mit Wasser-Pyridin- und Wasser-Alkohol-Chinolin-Lösungen verwandelt sich die Glucose in Fructose mit geringerer Ausbeute. In diesen Fällen wurde in unbedeutender Menge auch Mannose als Phenylhydrazon (Schmp. 204<sup>o</sup>) und Methylphenylmannosid (Schmp. 195<sup>o</sup>) nachgewiesen. Der Säure-Gehalt in den wäßrigen Basen schwankt zwischen 0.9 % und 1.5 % (Titration mit Alkalien).

#### Prüfung auf Fructose.

Die Reaktionen nach Seliwanow und Sieben sowie die Titration nach der Methode von Willstätter und Schudel zeigten genau, daß beim Erhitzen in Pyridin, Chinolin und Dimethyl-anilin Fructose in genügenden Ausbeuten entsteht. Mehrmals gelang es, nach den gewöhnlichen Methoden krystallinische Fructose mit dem Schmp. 105<sup>o</sup>, spezif. Ausgangsdrehung  $[\alpha]_D^{25} = -93^o$  und nach 2 Tagen  $[\alpha]_D^{20} = -91.4^o$  darzustellen.

0.1152 g Sbst.: 0.1700 g CO<sub>2</sub>, 0.0686 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>. Ber. C 40.00, H 6.67. Gef. C 40.25, H 6.62.

Eine Reihe von Derivaten bestätigte, daß die erhaltene Substanz Fructose war.

Phenyl-osazon: Das Phenyl-osazon wurde nach der gewöhnlichen Methode erhalten und schmolz bei 205<sup>o</sup>.

0.1032 g Sbst.: 14.0 ccm N (16<sup>o</sup>, 766 mm). — C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub>. Ber. N 15.64. Gef. N 15.87.

Methyl-phenyl-osazon: Neuberg hat Methyl-phenylhydrazin als empfindliches Reagens auf Ketose vorgeschlagen<sup>19)</sup>. Reine Glucose liefert die ersten Krystalle nicht früher als nach 24—28 Stdn. Falls sich jedoch das Methyl-phenyl-osazon bei gewöhnlicher Temperatur schon nach 20 Stdn. bildet, so zeigt dieses nach Ost<sup>20)</sup> die Anwesenheit von *d*-Fructose an. Unsere Sirupe, in denen wir Fructose vermuteten, lieferten ein Osazon ziemlich schnell. Nach 20 Stdn. entstand ein Brei von Krystallen, die sich nach dem Umkrystallisieren aus 25-proz. Alkohol in langen, verwirrten, gelbglänzenden Nadeln mit dem Schmp. 154<sup>o</sup> ausschieden.

0.0682 g Sbst.: 8.8 ccm N (15<sup>o</sup>, 766 mm). — C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>N<sub>4</sub>. Ber. N 14.51. Gef. N 15.1.

Fructose-cyanhydrin: Die erhaltenen Sirupe von Fructose wurden mit Blausäure nach der Methode von E. Fischer<sup>21)</sup> behandelt. Das erhaltene Nitril wurde mit Alkohol gewaschen, im Exsiccator getrocknet und zeigte den Schmp. 117<sup>o</sup>; mit synthetischem Fructose-cyanhydrin trat keine Depression des Schmelzpunktes ein.

0.0958 g Sbst.: 5.6 ccm N (17<sup>o</sup>, 763.5 mm). — C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>O<sub>6</sub>N. Ber. N 6.76. Gef. N 6.89.

<sup>18)</sup> E. Fischer, B. 29, 2928 [1896].

<sup>19)</sup> B. 35, 960 [1902].

<sup>20)</sup> l. c.

<sup>21)</sup> B. 20, 2566 [1887].